UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1963 N° 71

Contribution à l'Etude de l'Elimination du Potassium par les Diurétiques Thiaziques

(En fonction des Malades)

Travail de la Chaire de Thérapeutique (Professeur Dardenne)

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1963

PAR

Jean ROLLAND

Membres du Jury	MM. DARDENNE	*Président*
	PONTONNIER	*Assesseurs*
	SALVADOR	
	LAPORTE (J.)	
	PASQUIE	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE JULIA
2, rue Temponières
—
1963

Jean ROLLAND

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'ELIMINATION DU POTASSIUM
PAR LES DIURETIQUES
THIAZIQUES

Thèse de Médecine - Toulouse - N° 71
Toulouse - Imprimerie JULIA
1963 - in-8 (*68* pages)

Jean ROLLAND

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'ELIMINATION DU POTASSIUM
PAR LES DIURETIQUES
THIAZIQUES

Thèse de Médecine - Toulouse - N° 71
Toulouse - Imprimerie JULIA
1963 - in-8 (*68* pages)

Jean ROLLAND

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'ELIMINATION DU POTASSIUM
PAR LES DIURETIQUES
THIAZIQUES

Thèse de Médecine - Toulouse - N° 71
Toulouse - Imprimerie JULIA
1963 - in-8 (*68* pages)

Jean ROLLAND

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'ELIMINATION DU POTASSIUM
PAR LES DIURETIQUES
THIAZIQUES

Thèse de Médecine - Toulouse - N° 71
Toulouse - Imprimerie JULIA
1963 - in-8 (*68* pages)

Contribution à l'Etude de l'Elimination du Potassium par les Diurétiques Thiaziques

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0094

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1963 N° 71

Contribution à l'Etude de l'Elimination du Potassium par les Diurétiques Thiaziques

(En fonction des Malades)

Travail de la Chaire de Thérapeutique (Professeur Dardenne)

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1963

PAR

Jean ROLLAND

Membres du Jury

MM. DARDENNE	*Président*
PONTONNIER	*Assesseurs*
SALVADOR	*Assesseurs*
LAPORTE (J.)	*Assesseurs*
PASQUIE	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE JULIA
2, rue Temponières

1963

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM.	LAZORTHES.
1er Assesseur		Blanc.
2e Assesseur		SOREL.
Doyens honoraires		GORSE, CALVET, LEFEBVRE. Brustier.
Professeurs honoraires		VALLOIS, RIBAUT, TAPIE, DELAS, RISER.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	MÉRIEL.
Clinique médicale		GADRAT.
Clinique chirurgicale et gynécologique		FABRE (P.).
Clinique chirurgicale et du cancer		GRIMOUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX.
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne		MOREL.
Clinique des maladies des voies urinaires		Lhez.
Clinique des maladies de 1ere enfance		BARDIER.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL.
Clinique de neurologie et psychiâtrie		GÉRAUD.
Clinique osbtétricale		GUILHEM.
Clinique odonto - stomatologique		CADENAT (H.).
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Clinique Rhumatologique		Ruffié (René).
Clinique traumatologique des membres		RIEUNAU.
Accouchement et obstétricie sociale		PONTONNIER.
Anatomie		LAZORTHES.
Anatomie appliquée		POULHES.
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Bactériologie, hygiène et médecine sociale		ANDRIEU.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ.
Electro-radiologie		MARQUÈS.
Embryologie		BROUSSY.
Histologie		BIMES.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		DARNAUD.
Médecine légale et du travail		PLANQUES.
Médecine sociale		BOU NHOURE.
Parasitologie		BOUISSET.
Pathologie chirurgicale		Dambrin.
Pathologie generale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Physico-Chimie		AUVERGNAT.
Physiologie		LAPORTE (Y.).
Physiologie appliquée et pharmacologie		BAISSET.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Propédeutique médicale		LAPORTE (J.).
Thérapeutique		DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	MM.	COULOUMA.
Bactériologie	Mme	ENJALBERT.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale	MM.	DOUSTE-BLAZY.
Histologie et Embryologie		PLANEL.
Ophtalmologie		DÉODATI.
Parasitologie		RUFFIÉ (J.).
Physiologie		MONTASTRUC.
Physique médicale		BRU.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	M.	Bastide.
Anatomie pathologique		BOUISSOU.
Anastésiologie		Lareng.
Carcinologie		Estrade
Chirurgie générale		GÉDÉON.
Electro-Radiologie		PONS.
Hématologie		DUCOS.
Histologie et embryologie		GUILHEM (A.).
Médecine Générale		MONNIER.
Oto-rino-laryngologie		CLAUX.
Pathologie expérimentale		Gleizes.
Physiologie		Bessou.
Physique médicale		Commanay.

AGRÉGÉS

Médecine générale	MM.	Rascol, Ribaut, LE TALLEC. CALAZEL, RIBET.
Chirurgie générale	MM.	ENJALBERT, FICAT, PASQUIÉ, Souquet, Sarrazin. GAUBERT.
Dermatologie et syphiligraphie		Dupré.
Hydrologie		Denard.
Médecine légale		GRÈZES-RUEFF.
Neurochirurgie		ESPAGNO (J.)
Neurologie et psychiatrie		GAYRAL
Obstétrique		ESPAGNO (G.).
Ophtalmologie		BEC.
Pneumo-Phtisiologie		DELAUDE.

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM.	THOMAS.
Pathologie chirurgicale		DIEULAFÉ.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle	M.	BOURBON.
Chimie pharmaceutique		BLANC.
Matière médicale		VINCENT.
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE.
Pharmacie galénique		STANISLAS.
Zoologie	M.	ROUX.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M.	COUTURIER.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie	MM.	BREUILLAUD.
Sciences naturelles	Mme	Caujolle
Sciences physiques		PITET.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Toxicologie		Broussy (G.)

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M.	ROCHE.
Secrétaire		Berrut.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MES PARENTS

Avec toute ma reconnaissance et mon affection.

A MA FAMILLE

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE

Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a confié ce travail. A qui nous devons tant.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre reconnaissance, de notre admiration, de notre attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PONTONNIER

Professeur d'Accouchement et d'Obstetricie Sociale
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES LAPORTE

Professeur de Propédeutique Médicale

MONSIEUR LE DOCTEUR SALVADOR

Chargé de Cours à la Faculté
Médecin Dermato-Vénérologue des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR PASQUIE (remplaçant)

Professeur agrégé de Chirurgie Générale
Chirurgien des Hôpitaux

Qui nous ont fait le grand honneur d'accepter de juger cette thèse.

Témoignage de notre gratitude pour l'enseignement qu'ils nous ont dispensé en Faculté et à l'Hôpital.

A MON ONCLE LE DOCTEUR LOUIS AUBIBAN

Toujours si bon pour moi. En témoignage de ma profonde gratitude.

A MON AMI MICHEL SALVADOR

Interne des Hôpitaux

Qui m'a tant aidé dans la réalisation de ce travail.

A MES AMIS

ETUDE ET CONSEQUENCES DE L'ELIMINATION DU POTASSIUM PAR LES DIURETIQUES THIAZIQUES

INTRODUCTION

Depuis la découverte de la Chlorathiazide en 1957, *les diurétiques sulfamidés se sont multipliés, ce qui est le corollaire logique de leur efficacité et de leur facilités d'administration.*

La tolérance des dérivés thiaziques parait excellente si on les compare aux dérivés mercuriels. Cependant, parallèlement à cette vogue thérapeutique, MACH et VEYRAT à Genève, ROMANI en France, ont attiré l'attention sur l'abus de leur emploi, et sur les effets secondaires indésirables qui en découlent.

Au premier rang de ces désordres se situe l'exagération de la fuite potassique trop souvent ignorée, ou tenue pour négligeable.

Au point de vue physiologique cette exagération est indiscutable, mais il existe en clinique une apparente contradiction due au comportement des malades :

— *parfaite tolérance de la fuite potassique chez certains sujets, recevant des diurétiques thiaziques à titre ambulatoire, souvent en dehors de toute surveillance et même de tout apport potassique supplémentaire,*

— *apparition d'une carence potassique, dont les manifestations peuvent être dramatiques chez d'autres malades, malgré l'application de toutes les précautions nécessaires.*

Il nous a paru intéressant, à l'occasion d'une étude rigoureuse des salidiurétiques réalisée durant notre

séjour dans le service de M. le Professeur Dardenne, d'essayer de préciser les conséquences, et la prévention de cette fuite potassique.

Ceci nous conduira après un bref rappel du métabolisme du potassium, à analyser son élimination sous l'effet de ces diurétiques, puis à évaluer les risques de carence potassique chez les différents malades soumis à cette thérapeutique.

CHAPITRE I

RAPPEL SUR LE METABOLISME DU POTASSIUM

A. — *Cycle du Potassium.*

B. — *Répartition du Potassium dans l'organisme.*

C. — *Elémination Rénale du Potassium.*

D. — *Etude du stock potassique.*

1° Comment l'évaluer ?

2° Technique de mesure et définition du potassium échangeable.

3° Valeurs normales du potassium échangeable.

E. — *Les causes de la diminution du potassium échangeable.*

Conclusion.

A. — CYCLE DU POTASSIUM.

Le cycle du potassium dans l'organisme est simple (1).

— *Les besoins quotidiens* sont de l'ordre de 75 à 100 mEq, soit 2 à 4 g (1 g K = 26 mEq), et sont normalement largement couverts par l'apport alimentaire.

Les aliments les plus riches sont les suivants :

Légumes secs : lentilles	—	1.200 mEq/100 Gr
Fruits secs : Abricots	—	900 mEq »
Bananes	—	450 mEq »
Viande		200 à 400 mEq »
Pain		100 à 400 mEq »

— *L'absorption* a lieu dans le duodéno-junum, où 90 % du potassium alimentaire est absorbé.

— *L'élimination* est avant tout urinaire : 90 à 95 % du potassium absorbé sont éliminés par le rein chez un sujet non carencé. Les 5 à 10 % restants sont éliminés par les fécés.

B. — REPARTITION DU POTASSIUM CORPOREL.

La répartition du potassium est très inégale. Le potassium composant indispensable du plasma, est avant tout un cation intra-cellulaire.

— Le potassium corporel varie selon les auteurs entre 3.200 et 3.500 mEq, soit environ 130 gr pour un homme de 60 kg. Chez la femme on obtient des chiffres inférieurs, de l'ordre de 2.600 mEq pour le potassium corporel. Ce qui nous donne des concentrations moyennes de 47 mEq/Kg chez l'homme et 40 mEq/Kg chez la femme.

— Le K+ constitue le squelette ionique essentiel du *milieu cellulaire*, où sa concentration moyenne est de l'ordre de 120 mEq/litre (soit 3.300 mEq, répartis dans 30 litres d'eau).

— Ce potassium cellulaire est en échange permanent avec le liquide *extra-cellulaire* où sa concentration ne dépasse pas 5 mEq litre (ce qui correspond à une quantité totale de 65 mEq répartis dans 11 litres d'eau).

— A l'intérieur des cellules la concentration varie beaucoup selon les tissus, dont les plus riches en Potassium sont :

— les Muscles squelettiques,
— le Myocarde,
— les Hématies.

Ainsi le K+ contenu dans le *tissu musculaire* représente 70 % du Potassium total, chez un sujet normal (2).

— Le potassium est en grande partie engagé dans des molécules glucidiques et protidiques complexes. Une partie peut ainsi quitter la cellule vers le milieu extracellulaire, lors du catabolisme de ces molécules. Cette frac-

tion constitue en grande partie, *le volant de régulation* dont dispose l'organisme pour maintenir la kaliémie à sa valeur normale (4,5 mEq + 0,4).

Nous verrons que toutes les causes de souffrance cellulaire sont à l'origine du transfert du K+ cellulaire vers le liquide extracellulaire. Une partie ne peut cependant quitter la cellule que lors de la lyse cellulaire, tant cet ion est intimement lié à son métabolisme.

Enfin une partie minime du potassium cellulaire est stockée, dans l'os et le S.N. central, véritables récepteurs du potassium. Le potassium y est fixé, à l'état amorphe, combiné à des phosphates et sulfates.

C. — ELIMINATION RENALE DU POTASSIUM

— La quantité de potassium éliminé dans les urines dépend tout d'abord des apports exogènes. En régime normal elle est de 50 à 100 mEq/24 H, mais elle peut devenir très minime en cas de carence. Cependant chez un sujet soumis à un régime très pauvre en potassium, existe une élimination obligatoire (de l'ordre de 5 à 10 mEq), contrastant avec la natrurie effondrée consécutive aux régimes désodés sévères (3).

La clearance moyenne de potassium est de 10 à 15 cc/minute.

— Les études effectuées avec le potassium marqué, et les expériences de microponctions tubulaires, ont montré que l'élimination potassique se faisait en deux temps = les 900 mEq filtrés chaque jour par le glomérule sont normalement entièrement réabsorbés au niveau du tube proximal.

La totalité du Potassium Urinaire est donc sécrétée par le tube distal (4).

— Le mécanisme de cette sécrétion est encore mal connu. BERLINER a prouvé que cette sécrétion tubulaire était étroitement liée à un échange ionique = Na + contre K+ et H+ — et que *la régulation de cette sécré-*

tion faisait intervenir les concentrations respectives de ces ions, et l'équilibre acido-basique par l'intermédiaire de la carboanhydrase (5).

Il y a compétition entre la sécrétion tubulaire des ions H+ sous l'action de cet enzyme, et la sécrétion des ions K+. S'il y a sécrétion d'ions K+, la sécrétion d'ions H+ cesse, et vice-versa. Ainsi s'explique le fait, que les inhibiteurs de l'Anhydrase Carbonique entraînent une excrétion accrue de potassium (Acétazolamide).

La sécrétion distale du potassium est ainsi soumise :

— à l'augmentation du taux de la Kaliémie ;
— à l'augmentation du Na+ dans le tube distal;
— à l'existence d'une alcalose sanguine (l'organisme économisant des ions H+ en sécrétant des ions K+).

— Cependant divers facteurs hormonaux, au premier rang desquels se situe l'aldostérone, interviennent dans la sécrétion tubulaire du potassium. Le lieu d'action de l'Aldostérone est encore mal précisé et semble pluriloculaire = cette hormone réabsorbe le sodium dans le tube distal, en partie seulement grâce à un échange Na — K, ce qui explique que le sodium réabsorbé sous son effet, soit de beaucoup supérieur à la sécrétion potassique.

Pour sécréter le potassium, la cellule du tube distal est donc soumise à de multiples facteurs.

D. — ETUDE DU STOCK POTASSIQUE

Avant d'étudier la fuite potassique induite par les diurétiques thiaziques et ses conséquences, il faut connaître l'existence de variations importantes du stock potassique de l'organisme, en dehors de toute traitement diurétique.

Ce n'est pas la fuite, mais la chute du stock potassique qui est dangereuse.

1) *Comment évaluer le stock potassique ?*

— *La Kaliémie est un mauvais moyen* d'évaluer le stock potassique d'un individu. On admet généralement qu'il y a concordance entre le taux du K cellulaire et le taux de Kaliémie = Ceci n'est en partie vrai que chez le sujet au métabolisme potassique normal.

En fait il existe très souvent une dissociation. La carence cellulaire sévère peut s'accompagner d'une Kaliémie normale, voire augmentée. La carence endocellulaire étant masquée par une hémo-concentration, une insuffisance rénale, et surtout par le passage du potassium cellulaire dans l'espace extracellulaire — toutes causes qui vont élever le taux de la Kaliémie.

Inversement lorsque le stock potassique se reconstitue, c'est-à-dire que la cellule admet le potassium le taux plasmatique diminue.

Il n'y a donc pas de parallélisme entre la Kaliémie et la valeur du stock potassique ; le dosage plasmatique ne peut nous renseigner sur une éventuelle déplétion potassique.

— *La méthode des Bilans* apporte un élément dynamique en chiffrant les pertes ou les gains d'un organisme en potassium, mais ne peut chiffrer le stock potassique.

— *La Biopsie musculaire* apprécie la richesse du muscle en K^+ : mais les conditions mêmes du prélèvement, et les grandes différences de concentration potassique selon le tissu considéré, enlèvent à cet examen toute valeur, si on leur demande de nous renseigner sur le capital potassique.

— Seule la technique de dilution isotique du potassium radioactif (K42), permet d'apprécier le capital de potassium d'un individu, *par l'intermédiaire de la mesure de potassium échangeable* (6).

2) *Technique de mesure et difinition du potassium échangeable : Ke.*

On injecte par voie veineuse une quantité connue de potassium radioctif (K42), qui a les mêmes propriétés

chimiques et biologiques que le potassium naturel (K39). L'organisme ne fait aucune distinction entre les deux isotopes, et le K42 va diffuser dans tous les secteurs.

La période d'équilibration — déterminée par la constance du rapport K42/K39 dans trois prélèvements urinaires ou salivaires — est d'environ 22H après l'injection.

A ce moment, la concentration du K42 (appréciée en fonction des « coups minute ») dans n'importe quel compartiment de l'organisme, sera proportionnelle à celle du K39 dans ce compartiment. La connaissance de ce rapport et de la quantité de K42 injectée ,permet de calculer le K échangeable (Note 1).

Le Ke représente le pool potassique, ç'est-à-dire le K^+ actif, dont les fonctions métaboliques autorisent l'échange avec le potassium marqué durant le temps d'équilibration (7).

$$Ke = \frac{\text{K42 injecté (en cpm)} - \text{K42 excrété (en cpm)}}{\dfrac{\text{K42 urinaire Cmp/litre}}{\text{K39 urinaire mEq/litre}}}$$

3) *Valeurs normales du Ke.*

— Il représente pour Moore 95 à 98 %. du potassium total. Pour Mach et Nageant de Deuxchaisnes 85 à 90 %. En effet le K des globules rouges, de l'os et du système nerveux central, dont le rôle physiologique est particulier, ne s'échange pas avec le K42 durant le temps d'équilibration (8).

On obtient des valeurs de 3.200 mEq chez l'homme, et de 2.300 mEq chez la femme. Ceci chez des sujets au métabolisme potassique normal.

— Nageant de Deuxchaisnes a prouvé que ce potassium échangeable, seul témoin valable du capital potassique d'un individu, pouvait être réduit de plus d'un tiers de sa valeur normale, chez certains malades, en dehors de l'administration de tout diurétique (9).

On conçoit donc que chez ces malades au capital potassique réduit, l'exagération de la kaliurie puisse être responsable d'emblée ou presque de troubles graves.

Ceci va nous conduire à envisager les circonstances de la chute du K échangeable.

E. — LES CAUSES DE LA DIMINUTION DU K ECHANGEABLE (10-11).

La détermination du Ke et du Ke par kg de poids, permet de mieux comprendre les états où le potassium de l'organisme est diminué.

a) *le déficit potassique* est secondaire à une perte anormale de cet ion (vomissement, diarrhée, diurétique), mais peut être facilement compensé par un apport adéquat de K+, qui sera accepté par les cellules (musculaires en particulier). Ces troubles sont donc transitoires.

b) *la déplétion potassique exige une altération du métabolisme cellulaire,* qui rend non seulement la cellule incapable de retenir le potassium, mais tout apport complémentaire inefficace.

En effet, le maintien du potassium dans les cellules, nécessite une dépense d'énergie et un métabolisme cellulaire normal : anoxie cellulaire, cachexie sévère, déplétion le glucose, toutes les agressions, rendent la cellule incapable de maintenir le K+.

Ces sujets vont avoir un Ke diminué, mais aussi un Ke par Kg diminué. C'est le cas surtout des cirrhotiques et des cardiaques gravement décompensés. Chez ces malades la valeur de Ke a d'ailleurs une signification pronostique : très mauvaise au-dessous de 1.600 mEq chez l'homme, 1.400 mEq chez la femme. On constate qu'il n'y a chez eux aucune corrélation entre la Kaliémie et les valeurs du Ke, et que tout apport complémentaire de K est impuissant à reconstituer le stock potassique.

c) *on parle de pseudo-déplétion* lorsque le Ke est diimnué, mais que persiste un Ke/Kg sensiblement

normal ; ceci signifie qu'il y a fonte des réservoirs en K (le muscle) mais que la concentration de K y reste normale. C'est le cas des malades alités et amaigris, et en particulier des cardiaques et des cirrhotiques avant leur décompensation.

Ces malades acceptent le potassium. En fait, la limite entre la déplétion et la pseudo-déplétion est théorique.

Cette distinction des différentes carences potassiques n'a pas un simple intérêt doctrinal ; elle a une grande importance pour comprendre les conséquences d'une fuite potassique supplémentaire, causée par les salidiurétiques dans le cas qui nous intéresse.

Chapitre II

ETUDE DE L'ELIMINATION DU POTASSIUM PAR LES DIURETIQUES THIAZIQUES

A. — *Rappel historique sur les diurétiques majeurs.*
B. — *Expérimentation chez l'animal.*
C. — *Critique des résultats obtenus chez l'homme.*
D. — *Description de la fuite potassique.*
E. — *Physiopathologie de la fuite potassique.*

1° KALIURIE INEVITABLE
liée à l'action du salidiurétique.
— le diurétique sulfamidé diminue la réabsorption du K dans le tube proximal
— le diurétique sulfamidé entraîne surtout une augmentation de la sécrétion du K dans le tube distal
— le diurétique sulfamidé inhibe l'anhydrase carbonique.

2° KALIURIE INCONSTANTE
fonction du terrain et de la conduite du traitement.

A. — RAPPEL

Historique sur les Diurétiques majeurs.

Des découvertes récentes ont utilement étendu nos possibilités dans le traitement de la rétention hydrosaline.

Des préparations complexes sont venues compléter les diurétiques classiques : xanthiques, acidifiants et mercuriels.

C'est en 1920, à Vienne, que Saxl et Heilig, rappor-

tent l'action diurétique d'une préparation mercurielle utilisée comme antisyphilitique.

— *Les diurétiques mercuriels* constituent un progrès considérable, par la rapidité et l'importance de leur effet natrurique. Cependant, leur toxicité rénale limite leur emploi, et leur efficacité est conditionnée par une tendance à l'alcalose plasmatique. Enfin, premier en date des diurétiques puissants, le dérivé mercuriel porte en lui la menace de désordres électrolytiques et acido basique :

— *Hypochlorémie* secondaire à l'augmentation spécifique de la chlorurie, entraînant une alcalose.

— *Hypokaliémie* liée à la brutale débacle hydrosodée et à l'apparition de l'alcalose.

Ainsi *l'Alcalose Hypochlorémique Hypokaliémique* est la principale complication métabolique d'un traitement diurétique par les dérivés mercuriels, et l'hypokaliémie était exceptionnellement mentionnée en dehors de ce contexte biologique.

L'Acétazolamide, de découverte plus récente, en 1950, constituait un deuxième grand progrès, en apportant un diurétique efficace en cas d'Alcalose plasmatique. Ce produit agit sur la partie distale du tube contourné, où par inhibition de l'Anhydrase carbonique, il bloque la libération des ions H^+ par les cellules tubulaires, empêchant ainsi la réabsorption du Na, des bicarbonates, *mais entraînant une augmentation nette de la kaliurie.*

C'est avec les inhibiteurs de l'Anhydrase carbonique que l'on a appris à connaître le risque de carence potassique, induite par un traitement diurétique.

— *Les dérivés thiaziques,* dont le chef de file, le Chlorothiazide, fut découvert en 1957, par Novello et Sprague, constituent un progrès supplémentaire dont témoigne leur vogue thérapeutique.

A la suite du Chlorothiazide (Diurilix) parurent dans

le commerce de nombreux dérivés ou composés voisins, dont les suivants sont commercialisés en France :

— Hydrochorothiazide (Esidrex),
— Hydroflumethiazide (Léodrine),
— Chlorthalidone (Hygroton),
— Benzothiadiazine (Eunéphran),
— 4 Chlorobenzol - 1-3 disulfonamide (Aquedux),
— Benzhydroflumethiazide (Natrurine),
— Benzthiazide (Fovane),
— Enduron,
— Trichloromethyl Hydrochlorothiazide (Dépleil).

Ces produits ont une excellente tolérance, et agissent quelle que soit la tendance acide ou basique du pH sanguin.

Leur puissance est voisine de celle des composés mercuriels.

Cependant, du fait de leur grande efficacité ils n'échappent pas à des effets secondaires malheureux, spécifiques ou non spécifiques, dont MACH et VEYRAT ont dressé une assez longue liste. Parmi eux l'exagération de la kaliurie constitue l'inconvénient majeur — inhérent à l'emploi de ces diurétiques — dont nous nous proposons d'envisager l'étude.

B. — *Expérimentation chez l'animal.*

Des expérimentations de NOVELLO et SPRAGUE, et de BEYER et Collaborateurs, il ressort qu'après administration digestive de *Chlorothiazide* chez le chien (5 à 10 mg/kg), l'élimination du Chlore est 25 à 30 fois plus forte que chez le témoin ; celle du sodium 20 à 35 fois, *et celle du potassium 3 à 6 fois.*

Les résultats sont identiques, qu'il s'agisse d'une dose donnée un seul jour ou cinq jours consécutifs. Ils sont observés chez des animaux maintenus à un régime normalement salé (12).

Pour une élimination sodée sensiblement identique,

l'élimination potassique semble légèrement inférieure avec les dérivés récents et en particulier la *Chlorthalidone* issue d'un noyau hétérocyclique différent (noyau iso-indoline).

C.— *Critique des résultats obtenus chez l'Homme.*

Les études pharmacologiques faites avant la commercialisation de chaque dérivé thiazique, mentionnent toutes une nette majoration de la kaliurie (13-14-15).

Sherlock pour la Chlorothiazide (13).

Bartorelli et Collaborateurs pour l'Hydrochlorothiazide (14).

Veyrat, Arnold, Muller pour la Chlorthalidone (15), etc...

La mise en circulation de chaque nouveau dérivé est suivie de plusieurs publications, où cette augmentation de la kaliurie est mentionnée, souvent avec grande prudence (ou discrétion).

Aucune étude comparative ne peut cependant sanctionner ces différents résultats qui varient considérablement selon les conditions, qui ne sont d'ailleurs le plus souvent pas précisées (conditions d'expérimentation).

Le rôle du terrain est en effet fondamental dans l'appréciation de la fuite potassique qui peut être très largement influencée.

- — par l'état du sujet : normal, cardiaque, cirrhotique,
- — par son régime : libre, désodé strict, riche en K,
- — par l'existence de traitement diurétiques antérieurs,
- — par la conduite du traitement lui-même (dose, durée, intervalle intercure, association thérapeutique).

Il est certain que la valeur de la kaliurie est influencée beaucoup plus par un éventuel apport de potassium, que par le choix de tel ou tel dérivé thiazique.

Comme référence de Base, nous rapportons sur deux tableaux, les valeurs de la kaliurie comparée à celle de la natrurie, rélévées lors de l'étude d'une Benzothiadiazine, expérimentée chez 16 malades, dans le Service du Professeur DARDENNE (16).

Cette étude présente en effet les avantages suivants :

— *La répétition des cures indispensables pour juger de l'élimination potassique d'un diurétique* (les différents malades ont reçu de 4 à 7 cures, durant chacune de 2 à 7 jours, séparées par un repos de 3 à 6 jours).

— *La répétition des contrôles électrolytiques urinaires* pratiqués chaque jour de traitement, et pratiquement tous les jours entre les cures diurétiques (ce qui a permis chez ces 16 malades de relever plus de 500 bilans électrolytiques urinaires).

D. — *Description de la fuite potassique.*

— Elle est :

obligatoire,
importante,
variable
prolongée,
renouvelable,
indépendante de l'effet natriurique

— *Obligatoire.* Elle constitue un corollaire inhérent à l'action de tous les diurétiques sulfamidés, comme nous le verrons lors de l'étude physiopathologique. Elle existe en dehors de toute erreur d'indication et de posologie.

— *Importante.* Son importance est très différemment appréciée : ici interviennent, comme nous l'avons vu au paragraphe précédent, les conditions de l'expérimentation qui jouent un rôle beaucoup plus important que le choix du dérivé sulfamidé, dans les variations de la kaliurie.

Les dérivés thiaziques entraînent une fuite potassique nettement supérieure à celle des dérivés mercuriels, et inférieure à celle des inhibiteurs de l'anhydrase Carbonique, pour un effet natriurique équivalent.

Dans les 3 jours qui suivent l'administration d'une dose unique de 400 mg de Chlorthalidone, chez un sujet porteur d'œdèmes, VEYRAT situe l'élimination potassique aux alentours de 300 mEq, soit 12 g. Lors des 3 jours d'administration d'une Benzothiadiazine, nous retrouvons des chiffres de cet ordre, soit toujours une nette majoration vis-à-vis de la kaliurie de base.

— *Variables.* Des variations considérables existent, nous l'avons vu, d'un malade à l'autre, dans des conditions d'expérimentation identique.

On s'accorde à reconnaître que la Chlorothiazide, chef de file de ces dérivés, a une action kaliurique légèrement supérieure aux autres dérivés thiaziques et à la Chlorthalidone.

— *Prolongée.* Alors que l'effet salidiurétique est bref, la kaliurie, si elle diminue à l'arrêt du traitement, demeure le plus souvent supérieure à la kaliurie de base. Ce n'est qu'après plusieurs jours qu'elle revient au chiffre initial.

Chez un sujet normal, VEYRAT constate que l'administration de 400 mg de Chlorthalidone, en une prise unique, *augmente l'élimination de K^+ durant 8 jours* (soit une augmentation de 200 mEq vis-à-vis de la kaliurie de base) (18).

— *Renouvelable.* L'effet kaliurique est indéfiniment renouvelable lors de chaque cure : loin de s'atténuer avec leur répétition, c'est lors de la 3e et 4e cure que l'on rencontre les fuites potassiques les plus élevées.

Aussi faut-il tenir compte de cette élimination prolongée, et de son caractère renouvelable dans l'appréciation de la fuite potassique, induite par un traitement salidiurétique.

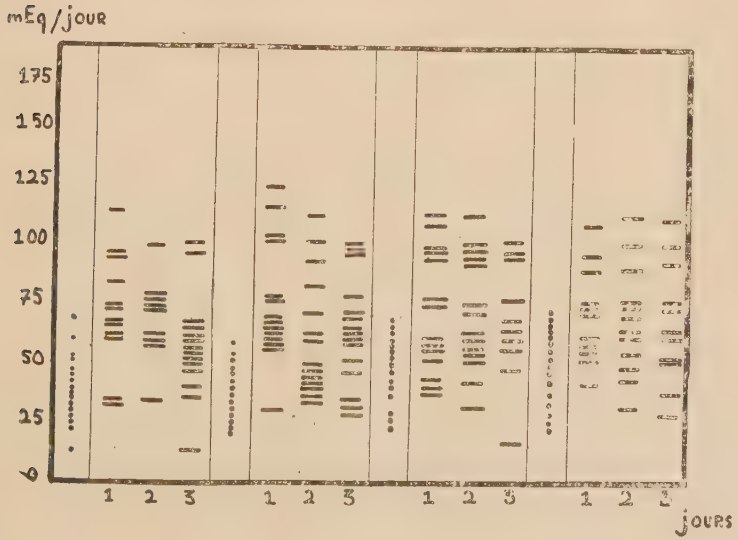
— *Indépendante de l'effet natriurique.* L'étude comparée de la natrurie et de la kaliurie apporte un élément important :

— non pas tellement pour évaluer la puissance thérapeutique d'un dérivé thiazique : le meilleur diurétique donnant le rapport Na/K urinaire le plus élevé. En effet kaliurie et natrurie varient beaucoup selon les malades et les conditions d'expérimentation.

VARIATIONS DE LA KALIURIE
LORS D'UN TRAITEMENT DIURETIQUE

(1) Dans la première colonne le signe « ● » représente la kaliurie de base en mEq/24 h, chez 16 malades soumis à un régime pesé apportant 3.500 mg de K, avant tout traitement diurétique.
Dans les 3 autres colonnes le signe « ● » représente pour ces mêmes malades soumis au même régime, la moyenne des kaliuries quotidiennes intercure.
— Ces kaliuries moyennes intercure sont légèrement supérieures à la kaliurie de base malgré l'augmentation de la kaliurie pendant la cure.

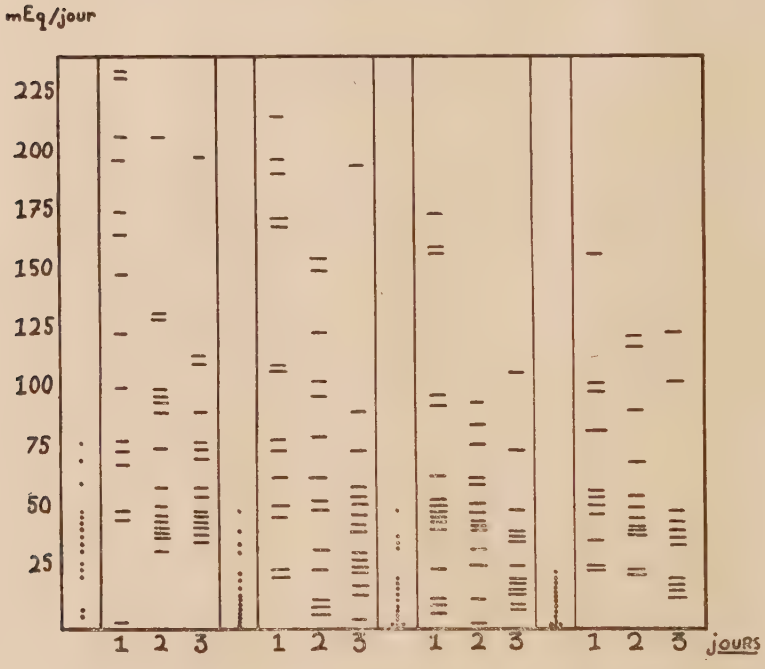
(2) Le signe « — » représente les kaliuries quotidiennes chez ces mêmes malades lors de 4 cures de 3 jours par un diurétique sulfamidé.
— L'augmentation nette de la kaliurie persiste durant la cure et se renouvelle à chaque cure sans s'estomper.



VARIATIONS DE LA NATRURIE
LORS D'UN TRAITEMENT DIURETIQUE SULFAMIDE

(1) Dans la première colonne le signe « ● » représente la natrurie de base avant tout traitement diurétique chez 16 malades.
Dans les 3 autres colonnes ce signe représente la moyenne des natruries quotidiennes intercure.
— Les natruries moyennes intercure sont inférieures à la natrurie de base, et contrairement à la kaliurie, vont s'effondrer en fin de traitement.

(2) Le signe « — » représente les natruries quotidiennes lors de 4 cures.
— L'augmentation de la natrurie nette lors de la 1re cure, va en s'estompant en cours de traitement, alors que la kaliurie demeure nettement augmentée.



— *mais par la constatation de l'indépendance de ces deux éliminations urinaires* loin d'être parallèles les courbes du Na et du K urinaires se croisent grossièrement, si l'on considère un traitement portant sur plusieurs cures de salidiuritiques. Alors que l'effet natrurique s'atténue, l'élimination potassique va en augmentant. *C'est lors des échecs les plus*

absolus, que l'on constate les kaliuries les plus élevées.

En pratique, comme synthèse de cette étude on peut isoler lors de l'administration d'un diurétique thiazique :

— *Une kaliurie constante et modérée* contemporaine de la débâcle hydrosodée. *Elle est inévitable et liée à l'action du diurétique* lui-même.

— *Une kaliurie inconstante et élevée,* contemporaine des natruries effondrées. *Elle doit et peut être évitée,* car elle dépend, nous le verrons, de l'indication et de la conduite du traitement.

La physiopathologie va authentifier cette distinction.

E. — *Physiopathologie de la FUITE POTASSIQUE*

1) *Kaliurie inévitable liée à l'action du salidiurétique.*

Le procédé expérimental de la "diurèse interrompue" ("Stop flow analysis" de MALVIN, WILDE et SULLIVAN) apporte les renseignements les plus précis sur le point d'action de ces nouveaux diurétiques au niveau du tube rénal.

L'exagération de la kaliurie résulte de trois phénomènes induits par le composé sulfamidé.

a) *le diurétique sulfamidé diminue la réabsorption du K.* Nous savons que normalement tout le potassium filtré au niveau du glomérule est réabsorbé par le tube proximal. Les dérivés thiaziques réduisent au niveau du tube proximal la réabsorption du K^+ en même temps que celle du $Na+$ et du $CL—$ (19).

b) *le diurétique entraîne surtout une augmentation de la sécrétion du potassium.* Cette sécrétion dépend en effet de la concentration de l'ion $Na+$ dans l'*urine tubulaire distale* (20). Toute augmentation de cette concentration (qu'elle soit due à une surcharge sodée ou à

l'action d'un diurétique), entraîne une augmentation de la kaliurie. Ceci est démontré par les expériences de diurèse interrompue.

Sous l'effet du diurétique l'urine tubulaire s'enrichit en Na+ non réabsorbé dans le tube proximal, mais une partie de ce Na+ est obligatoirement échangé dans le tube distal contre du potassium sécrété à ce niveau.

Cette augmentation de la kaliurie témoigne donc de l'effet du produit sur le Na+.

Ainsi, au point de vue physiologique, lorsque un diurétique est actif, la kaliurie est toujours augmentée, mais au point de vue thérapeutique, plus un diurétique est actif, moins le K+ sera échangé dans le tube distal contre du Na+ réabsorbé.

c) *le diurétique sulfamidé inhibe l'anhydrase carbonique* dans le tube distal. Les dérivés thiaziques ont sur cet enzyme une action 50 à 100 fois inférieure à celle de l'acétazolamide (21). Cette action est cependant réelle, surtout pour la chlorothiazide. Il en découle une diminution de la sécrétion des ions H+, d'où une augmentation de celle des ions K+. *C'est d'ailleurs là, l'effet spécifique de chaque salidiurétique vis-à-vis de la kaliurèse.* Ainsi, du moins théoriquement, la chlorothiazide, qui possède après l'acétazolamide, le pouvoir le plus élevé, vis-à-vis de l'anhydrase carbonique, se révèle comme plus puissant mobilisateur de K, que ses dérivés (22).

Tous les diurétiques sulfamidés sont donc à l'origine d'une excrétion potassique accrue (effet indésirable) accompagnant l'augmentation de la natrurie (effet recherché). Aucun dérivé ne peut y échapper, le meilleur donnerait le rapport Na sur K urinaire le plus élevé.

V. Friedberg note à ce propos :

« Une multitude de médicaments à base de thiazide ont été développés, dont quelques uns sont efficaces à plus petites doses que d'autres : transposée sur le nom-

bre de dragées nécessaires, cette différence est insignifiante pour les besoins de la pratique. L'argument publicitaire, selon lequel certains de ces médicaments sont moins susceptibles que d'autres de produire une hypokalièmie, ne s'est pas confirmé lors de mes expériences » (23).

2) *Kaliurie inconstante, fonction du terrain et de la conduite du traitement.*

Elle est due à l'effet kaliurique supplémentaire induit par l'augmentation des échanges facultatifs Na-K dans le tube distal, sous l'influence de l'aldostéone.

Le diurétique, surtout s'il entraîne une réponse hydrosodée brutale est responsable d'une réduction du volume intra-vasculaire, enregistrée par les volo-récepteurs : il s'en suit une augmentation souvent considérable de la sécrétion d'aldostérone dont l'excrétion urinaire peut atteindre 20 gamma par 24 heures.

Cet hyperaldostéronisme, secondaire au traitement, explique le phénomène du rebond quelquefois rencontré, au décours de chaque cure : effondrement du sodium urinaire, baisse de la diurèse, reprise du poids et persistance d'une kaliurie élevée. Les effets de la cure précédente se trouvent ainsi en partie inhibés.

Il explique les échecs absolus : l'administration du diurétique donne le 1er jour un résultat médiocre ; puis un effondrement de la natrurie contrastant avec une augmentation très importante de la kaliurie.

En effet, si le diurétique agit au niveau du tube proximal, pratiquement tout le sodium parvenu dans le tube distal est réabsorbé sous l'effet de l'aldostérone et en partie échangé contre du potassium.

Dans ces conditions, l'élévation de la kaliurie peut atteindre des chiffres très élevés : Romani *signale des taux de* 200 *mEq par jour,* soit plus de deux fois les quantités de K^+ ingérées dans les conditions optima de régime (24). Il apparaît alors une inversion du rapport Na/K qui peut devenir inférieur à 0,5.

Surtout, *cet hyperaldostéronisme secondaire persiste longtemps après l'arrêt du diurétique* et ROMANI lui donne le nom de métadiurétique. Sa responsabilité a été prouvée par la restauration rapide de l'équilibre Na/K urinaire, grâce à l'administration d'antialdostérone.

Chapitre III

COMPORTEMENT DES DIFFERENTS MALADES DEVANT LA FUITE POTASSIQUE INDUITE PAR LES SALIDIURETIQUES

A. — *Malade en insuffisance cardiaque.*

1° Les insuffisances congestives récentes :
- — le stock potassique initial est normal.
- — la fuite potassique reste modérée.

2° Les insuffisances cardiaques chroniques :
- — le stock potassique initial est très diminué.
- — la fuite potassique est importante.

B. — *Les Cirrhotiques :*
- — cirrhoses décompensées.
- — cirrhoses compensées.

C. — *Obésités spongieuses, Syndromes prémenstruels, cardiaques compensés.*

D. — *Hypertendus.*

Nous avons vu, dans le premier chapitre, que l'on connaissait grâce à la mesure du K^+ échangeable des carences potassiques sévères, masquées par une kaliémie subnormale

L'étude de la fuite potassique, induite par le diurétique sulfamidé, nous a montré qu'à côté d'une kaliurie modérée mais inévitable, existait, dans certains cas, une fuite potassique beaucoup plus importante, due à l'existence d'un hyperaldostéronisme secondaire.

Ainsi la tolérance de la fuite potassique induite par le dérivé sulfamidé sera très variable selon le malade considéré.

Elle sera soumise à deux facteurs :

— la valeur du capital potassique du malade soumis au diurétique,

— la limitation de la fuite potassique à sa fraction obligatoire.

A. — MALADES EN INSUFFISANCE CARDIAQUE.

La tolérance de la fuite potassique semble tout à fait différente, chez les malades qui présentent une insuffisance cardiaque congestive récente, et chez ceux qui présentent une asystolie rebelle.

1) *les insuffisances congestives récentes.*

— *le stock potassique initial est normal :* sauf cas particuliers et erreur thérapeutique antérieure : la mesure du K^+ échangeable donne chez ces malades des valeurs sensiblement normales. En effet le métabolisme cellulaire n'est pas altéré, l'apport alimentaire était jusque là correct, contenant une ration potassique suffisante.

La fuite potassique, secondaire au dérivé thiazique, peut éventuellement entraîner un déficit passager ; mais la cellule est capable d'admettre le potassium, et ce déficit tend à se compenser en quelques jours.

— *la fuite potassique reste modérée.*

Ces malades présentent des œdèmes récents, sur lesquels les diurétiques sulfamidés ont toujours une action rapide. L'augmentation de la kaliurie témoigne uniquement chez ces malades, de l'efficacité du traitement.

Ce n'est qu'en cas de traitement malconduit (cure diurétique trop longue, trop rapprochée, prolongée malgré la disparition des œdèmes), que peut apparaître un hyperaldostéronisme secondaire, et une kaliurie élevée et prolongée.

LENÈGRE note ainsi, que s'il existe souvent chez ces cardiaques un bilan potassique négatif, la grande ca-

rence est rare, et relève d'erreurs thérapeutiques (25).

2) *les insuffisances cardiaques chroniques.*

— *le stock potassique initial est très diminué.* Nageant de Deuxchaisnes trouve chez ces malades des valeurs de K échangeable réduites d'un tiers et plus (1.600 mEq au lie ude 3.200 mEq), facteur de mauvais pronostic.

Cela tient à une atteinte du métabolisme cellulaire, sans doute sous l'effet de l'anoxie ; mais aussi à la fonte musculaire, à l'alimentation médiocre (déficitaire en potassium), à la répétition des traitements diurétiques.

Le potassium quitte la cellule, et ne peut y pénétrer traduisant une déplétion potassique vraie dont témoignent :

— la somnolence et l'anorexie,
— l'asthénie très importante,
— la toxicité inhabituelle des digitaliques.

— *La fuite induite par les salidiurétiques est anormalement importante.*

Le traitement est d'ailleurs peu efficace chez ces malades porteurs d'œdèmes réfractaires. L'échec et la répétition des diurétiques, le régime désodé strict et ancien, l'insuffisance hémo-dynamique, entretiennent un hyperaldostéronisme secondaire, qui explique la forte kaliurie de base.

Un traitement salidiurétique, même prudent ne fera qu'aggraver cet hyperalsostéronisme, et malgré son inefficacité augmentera encore les pertes potassiques.

Les diurétiques peuvent entrainer chez ces malades des troubles graves et précoces, longs à se compenser, imputables à une nouvelle amputation du potassium échangeable.

Ainsi selon le degré et l'ancienneté de l'atteinte cardiaque, la tolérance d'une fuite potassique varie considérablement. Ceci représente un argument de pre-

mier ordre dans l'indication d'un traitement salidiurétique, chez le cardiaque décompensé :

— résultats excellents et bonne tolérance, chez l'insuffisant cardiaque récent.

— résultats médiocres et aggravation de la déplétion potassique, chez l'insuffisant cardiaque porteur d'œdèmes réfractaires.

B. — LES CIRRHOTIQUES.

Les salidiurétiques ont été employé avec succès dans le syndrome de rétention hydro-sodée du cirrhotique. Ces malades semblent cependant être les plus sensibles à une nouvelle perte potassique, et l'emploi des salidiurétiques est aujourd'hui critiqué, voire condamné par beaucoup.

1) *Cirrhotiques décompensés.*

— *stock potassique initial.*

Ces malades sont ceux qui possèdent le potentiel de K mobilisable le plus réduit (Ke amputé de 30 %) « Il existe une déperdition de potassium à partir des cellules où il est remplacé par du sodium, sous l'influence de l'hyperaldostéronisme ; de telle sorte que ces sujets, tant que n'a pas été amélioré leur métabolisme cellulaire interne, sont incapables de fixer ce potassium, de l'accepter »... Macu (26). Ceci témoigne d'une déplétion vraie.

— *la fuite potassique reste cependant anormalement élevée.*

En dehors de tout traitement diurétique, il existe chez eux une hyperaldostéronisme secondaire, dû au mauvais catabolisme de cette hormone au niveau du foie, et à la réduction du volume intravasculaire. Ce déréglement métabolique, était encore accru par les ponctions d'ascite et le régime désodé. Aussi malgré une amputation sévère de leur capital potassique, et une kaliémie spontanément basse, les cirrhotiques conservent une kaliurie élevée.

Toute déperdition, même quand ils n'ont pas d'hypokaliémie va être grave : c'est pourquoi il est très important de pouvoir leur donner un diurétique qui ne soit pas du type salidiurétique. Ce serait les exposer pour des résultats variables, aux brutales variations électrolytiques, à l'aggravation de la déplétion potassique qui peut s'inscrire dans le cadre d'une hypoélectrolytémie globale, souvent irréversible. Il faut enfin remarquer que cette déperdition est limitée, mais non supprimée, par l'action de rétention potassique des spirolactones.

MACH, CACHERA, CATTAN et VESSIN banissent ainsi les diurétiques thiaziques du traitement des cirrhoses, les jugeant *dangereux, et inutiles,* si on considère les résultats obtenus par l'association corticoïdes-spironolactone (27).

2° *Cirrhotiques compensés.*

Ces malades peuvent, peut-être bénéficier d'un traitement salidiurétique prudent. Chez eux on retrouve une diminution du Ke, mais qui semble due à une fonte musculaire plus qu'à une altération cellulaire. L'apport potassique associé, peut lentement compenser la perte urinaire, car la cellule admet le potassium (pseudo-déplétion potassique).

C'est chez les cirrhotiques qu'est le mieux illustrée la réalité de la fuite potassique induite par les salidiurétiques. Cet effet secondaire a suffi, pour faire formellement rejeter par la majorité des auteurs, un traitement diurétique, dont l'indication dans les cirrhoses semblait admise.

C. — OBESITE SPONGIEUSE, SYNDROME PREMENSTRUEL ET CARDIAQUES COMPENSES.

Ces trois catégories de malades constituent une indication fréquente et souvent abusive des diurétiques thiaziques. Si la brutale spoliation hydrosodée peut donner lieu à des incidents, la fuite potassique induite par ces

produits est remarquablement compensée, si le traitement est bien conduit.

— *Le stock potassique initial est normal,* chez ces sujets en bonne santé, dont l'apport alimentaire est satisfaisant. Aussi le diurétique sera sans effet sur leur capital potassique.

Ceci est vrai, pour des doses raisonnables. Cependant, pour des raisons psychologiques, certains de ces malades se soumettent à des cures diurétiques trop brutales, ou trop rapprochées, souvent associées à un régime alimentaire sévère. Il s'agit souvent d'un terrain particulier, de femmes névropathes qui ont la hantise de l'obésité, ou de la cellulite. Au bout de quelques semaines, il peut en résulter une amputation de leur ion K^+ échangeable. Mais il ne s'agit que d'un déficit potassique, sans altération du métabolisme cellulaire, qui sera rapidement compensé par un apport adéquat de potassium.

— *La fuite potassique,* doit se limiter à sa fraction obligatoire, témoin de l'action du dérivé thiazique. C'est qui se produit lorsque le salidiurétique est prescrit avec prudence.

Il faut en effet tenir compte de l'absence d'œdème chez ces malades qui présentent une répartition hydrosodée peu perturbée. Une fois éliminés les 2 ou 3 litres du volume extra cellulaire en excès, peut s'installer une déplétion hydrosodée.

La chute du volume intravasculaire entraîne alors chez eux l'apparition de signes fonctionnels (surtout d'une hypotention orthostatique), et d'un hyperaldostéronisme secondaire (28). *Il existe alors une importante kaliurie rebelle à l'arrêt du diurétique.* C'est chez ces malades que Romani a décrit la maladie des Diurétiques (29).

Deux conclusions s'imposent ainsi chez ces malades :

— la plupart d'entre eux tolère parfaitement la fuite potassique induite par le salidiurétique, et ce de manière indéfinie, sans entâmer leur capital potassique.

— Ces malades qui n'ont pas d'œdèmes sont redevables de doses faibles et de cures très espacées, si l'on veut éviter l'apparition de désordres métaboliques. Devant la constatation d'une vogue inconsidérée des dérivés thiaziques, ROMANI déplore que leur indication ne soit pas réservée aux malades présentant un secteur extracellulaire augmenté : c'est-à-dire aux malades porteurs d'œdèmes.

D. — LES HYPERTENDUS

— Il en est de même pour les hypertendus qui ont un secteur extra-cellulaire normal, ou presque normal dans l'hypertension artérielle maligne.

— *Ces malades ont le plus souvent un stock potassique normal,* c'est du moins le cas de l'hypertension artérielle commune, ou de l'hypertension athéromateuse.

Mais les valeurs du potassium échangeable sont nettement diminuées chez les malades porteurs d'une néphroangiosclérose maligne.

Enfin à côté de l'exceptionnel hyperaldostéronisme primaire d'origine tumorale, il n'est pas rare de recontrer au cours de certaines hypertensions artérielles, une hypokaliémie avec une aldostéronurie modérée.

WARTER, SCHWARTZ et BLOCH, sur 103 hypertendus, ne trouvent que 30 cas, pour lesquels l'excrétion journalière d'Aldostérone ne dépassait pas 6 gamma. La responsabilité de l'existence d'un hyperaldostéronisme chez ces hypertendus, incombe à un facteur rénal (la rénine, ou à un trouble primitif de l'excrétion du sodium) (30). C'est le cas des hypertendus par néphropathie unilatérale. MÉRIEL rapporte 2 observations, où 2 hypertendus porteurs d'une thrombose de l'artère rénale, présentaient une hypokaliémie sévère rebelle à des charges potassiques importantes. Ceci en dehors de tout traitement salidiurétique.

Ainsi, si la majorité des hypertendus tolèrent remar-

quablement la fuite potassique induite par un traitement salidiurétique, ce traitement doit demeurer prudent afin d'éviter l'apparition d'un hyperaldostéronisme secondaire. Il existe d'ailleurs des hypertensions avec aldostéronurie et kaliémie basses qui contrindiquent formellement l'emploi des dérivés thiaziques.

Chapitre IV

TRADUCTION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA CARENCE POTASSIQUE

A. — *Conséquences Cliniques.*
1° Syndrome neuromusculaire.
2° Syndrome digestif.
3° Syndrome cardiovasculaire.
Remarques.

B. — *Signes électrocardiographiques.*

C. — *Conséquences biologiques.*
1° Variation de la kaliémie.
2° Variation du stock potassique.
3° Tendance à l'Alcalose.
4° Augmentation de l'Ammoniémie.

D. — *Carence potassique et Œdème.*

E. — *Carence potassique et Rein.*

Sous l'effet des dérivés thiaziques, une fuite potassique inconsidérée peut entraîner tous les désordres cliniques et métaboliques de la carence potassique, et avoir éventuellement un retentissement rénal

A. — CONSEQUENCES CLINIQUES

La symptomatologie de la carence potassique est aujourd'hui devenue classique, et l'association de certains signes est très évocatrice. Cependant ces symptômes sont souvent de reconnaissance et d'interprétation malaisées, surtout en présence d'une kaliémie normale.

1) *Syndrome neuro-musculaire.*

Il comporte le maître symptôme : *l'asthénie* très

importante, prédominant aux membres inférieurs, avec diminution objective de la force musculaire, souvent doublée d'une *asthénie psychique.*

Elle s'associe à des myalgies, à des crampes, à des accès de faiblesse musculaire avec parésie, et même paralysie aux caractères particuliers ; paraplégies ou quadriplégies, symétrique, à topographie rhizomélique, flasques, pouvant rétrocéder spontanément en quelques heures, ou dès la restauration de la kaliémie par les sels de potassium. Elles ne s'accompagnent, ni de troubles sensitifs objectifs, ni de troubles sensoriels.

2) *Syndrome digestif.*

L'anorexie est constante chez ces malades, mais la *constipation* est le deuxième grand signe de la carence potassique, qui sera aggravée par les prises répétées de laxatifs. Cette atonie intestinale entraîne une sensation de ballonnement et peut aboutir à l'Ileus paralytique.

3) *Syndrome Cardio-Vasculaire.*

Une hypotension artérielle se manifeste lors de l'orthostatisme : la pression systolique est peu modifiée, mais il existe une chute nette de la pression diastolique entraînant un élargissement de la différentielle. Ces malades viennent souvent consulter pour un syndrome d'hypotension orthostatique (32). On note chez eux une hyperpulsatilité anormale des vaisseaux periphériques résultant d'une chute du tonus vasculaire.

Ce syndrome clinique dépend de la baisse du potassium cellulaire tout particulièrement à partir des cellules musculaires. Ceci explique que « *la symptomatologie musculaire domine le tableau clinique de la carence potassique.* Elle traduit à la fois le déficit dans les muscles striés squelettiques ,dans le myocarde, et dans les muscles lisses (Syndrome digestif et vasculaire). Romani (33).

Lors de l'emploi des diurétiques sulfamidés, le *syndrome de carence potassique lorsqu'il existe, est souvent latent, souvent non évocateur, car constitué de symptô-*

mes non spécifiques et banaux, pouvant être attribués à la maladie elle-même : insuffisance cardiaque, cirrhose, H.T.A. Un signe devra faire évoquer le contexte, qui sera souvent retrouvé à l'interregotoire du malade. Ainsi, asthénie, anorexie, constipation et hypotension doivent toujours être recherchés au moindre soupçon de carence potassique.

Mais sur ce fond banal traduisant une carence potassique relative, peuvent survenir des désordres plus graves (qui peuvent d'ailleur ouvrir la scène). Il peut exister de brutales quadriplégies, avec atteinte de la musculature respiratoire et collapsus vasculaire, particulièrement chez les malades qui présentent une carence potassique latente, avant le traitement thiazique (observations rapportées par MACH et VEYRAT, ROMANI SLAMA...).

B. — SIGNES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES

L'electrocardiogramme constitue un moyen approximatif, mais commode d'apprécier une carence potassique « à condition d'éliminer les causes d'erreurs que peuvent entraîner sur l'applatissement de T, une calcémie anormale, et sur le segment ST, une anoxie » (34).

Rappelons d'après CHEVALIER les trois anomalies que l'on rencentre dans l'hypokaliémie.

— l'affaisement progressif du segment ST en fonction de l'intensité de l'hypokaliémie ;

— la diminution d'amplitude de T qui peut devenir isoélectrique, diphasique ou même négative ;

— l'augmentation de voltage de l'onde U.

En fait ces signes électriques sont différemment appréciés selon les auteurs :

— inconstants, et rarement pathognomoniques pour ROMANI ;

— constants, et devant être recherchés au moindre soupçon pour CHEVALIER (35).

Ce désaccord viendrait du fait, que les signes électro-

cardiographiques ne sont pas dus à la baisse du potassium cellulaire ou du potassium sanguin, mais à l'augmentation du gradiant entre les deux taux. C'est pourquoi *un sujet la déplétion potassique, avec kaliémie basse, peut avoir un ECG peu perturbé.*

C. — CONSEQUENCES BIOLOGIQUES

1) *Variations de la kaliémie.*

L'hypokaliémie est en général modérée. *Indépendemment du malade, elle dépend de la brutalité de la kaliurie et de sa durée.*

VARIATIONS DE LA KALIEMIE (en mEq)

Observations	1e Cure		2e Cure		3e Cure		4e Cure	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
N° 1 M - LIS ..	5	3,7	5,3	4,5	5,1	5,5	4,3	4,4
2 » - ESP ..	4,8	4,1	4,7	4,4	4,4	3,4	4,7	3,5
3 » - MUL ..	4,5	5	4,6	3,9	5,1	3,2	4,5	4
4 » - SAV ..	4,2	3,9	4,1	4,7	5,4	3,5	4,5	4
5 » - ANG .	4,1	4,2		3,9	4,4	4	4,1	4,1
6 » - CO ...	4,3	4,4	4	3,8	5,5	3,9	4,7	4,3
7 » - GAR ..	4,1	4,2	5,4	3,8	4,6	4		
8 » - CAL ..	4,2	3,6	3,8	3,7	5	3,5	5,3	2,8
8 bis - CA ...	4,4	3,1	4,1	3,8			4,2	4
11 » - BO ...	4,3	4	5	4	4,3	3,9		
12 » - BUI ..	4,4	4	4,2	3,9	4,4	4,1		
13 » - LOP ..	4,2	4,3	4,3	3,8	4,8	3,9		
15 » - NAV ..			4,3	4	4,6	4,2		
16 » - BOU ..	4,7	4,2	4,1	3,7	4,8	3,7	4,1	3,5
17 » - GAY ..	4,6	4	4,2	3,9	4,9	4,3	4,6	4,5

(1) Malgré l'exagération importante de la kaliurie et sa persistance en cours de traitement, les taux pathologiques de la kaliémie sont peu nombreux.

(2) C'est lors des dernières cures que l'on observe la plupart des taux anormalement bas.

Nous reproduisons sur un tableau les variations de la kaliémie, relevées lors de l'expérimentation qui nous sert de référence de base (Service Professeur DARDENNE). Nous constatons dans 10 observations, au terme des 4 cures de salidiurétiques, une baisse de la kaliémie. Ces chiffres atteignent souvent la limite inférieure de la normale (3,5 mEq), et 4 dosages sont franchement pathologiques. Ces chutes de la kaliémie sont peu alarmantes

si on considère le nombre de bilans électrolytiques étudiés.

Cependant chez le sujet normal, MACH et VEYRAT constatent que la prise de 4 fois 200 mg de Chlorthalidone fait baisser la kaliémie de 4,5 à 3 mEq litre (36). ROMANI note des taux inférieurs chez des sujets abusant des dérivés thiaziques, ou soumis à des cures rapprochées.

Cette hypokaliémie nécessite une franche augmentation de la kaliurie, *et une hypokliémie sévère ne peut apparaître qu'associée à une carence potassique.* Par contre, lors d'une fuite potassique importante la kaliémie peut demeurer normale, grâce au transfert du potassium hors des cellules.

Ainsi, chez un sujet au stock potassique initial normal, une importante fuite potassique induite par les dérivés sulfamidés, n'influencera le taux de la kaliémie que lorsque sera nettement amputé le capital potassique.

Ceci explique la rareté de l'hypokaliémie lors des traitements diurétique, mais la relative fréquence de cette hypokaliémie, si on la recherche après plusieurs cures.

2) *Variation du stock potassique.*

La chute du stock potassique étudiée par la valeur du K^+ échangeable est exceptionnelle, si on excepte les amputations indépendantes du traitement diurétique (cirrhose, cardiaque...) Après plusieurs cures, elle demeure discrète ; mais elle peut devenir nette en cas de maladie des diurétiques, s'accompagnant d'une chute de la kaliémie et de signes cliniques graves. Cette amputation exige pour se constituer et un abus de diurétiques et un apport alimentaire insuffisant. VEYRAT et NAGEANT DE DEUXCHAISNES trouvent chez ces malades des valeurs de Ke réduites d'un tiers.

3) *Tendance à l'Alcalose.*

En perturbant les échanges électrolytiques au niveau des cellules, les cellules tubulaires distales en particulier, la carence potassique entraîne des troubles métaboliques souvent complexes.

A l'hypokaliémie s'associe toujours une alcalose fixe, avec élévation du PH et de la Réserve Alcaline. Cette alcalose est liée, à la fois à la réabsorbtion excessive des bicarbonates par le tube proximal, à la perturbation des échanges cationiques distaux (le tube rénal économise des ions K+ en éliminant des ions H+), et au passage d'ions H+ à l'intérieur de la cellule où ils remplacent les ions K+ (37).

Sous l'effet du saliurétique ce risque d'alcalose se surajoute à la survenue possible d'une alcalose hypochloremique secondaire aux pertes d'ions Cl— (des ions bicarbonates remplaçant les ions Cl— dans la colonne des anions) (38).

4) *Augmentation de l'ammoniémie.*

Une augmentation nette de l'ammoniémie a été souvent constatée chez les cirrhotique soumis aux dérivés thiaziques (39-40). Plusieurs auteurs ont rapporté une accentuation des signes cliniques de précoma hépatique, et même des décès à la suite d'un traitement salidiurétique, sans qu'il soit possible d'établir avec certitude la relation de cause à effet (41).

D. — CARENCE POTASSIQUE ET ŒDEMES

Dans le service du Professeur Mach, A.F. Muller a relevé plusieurs observations, associant de volumineux œdèmes, à une carence potassique dûe à l'abus des laxatifs (42). Il s'agit toujours d'une carence sévère, que l'on ne devrait pas rencontrer à la suite des traitements diurétiques.

Le mécanisme de ces œdèmes est encore discuté : atteinte des cellules tubulaires qui faute de potassium, réabsorbent trop de sodium, ou déplacement l'eau de la cellule hypotonique au milieu extracellulaire. Ces œdèmes sont souvent aggravés par l'apport des solutés sodiques, mais l'hypotonie plasmatique paraît cependant la constatation la plus fréquente (43).

Romani insiste sur le rôle aggravant de la déplétion

potassique à l'égard des œdèmes préexistants : « la déplétion potassique surajoute ses effets aux causes initiales de l'œdème, en déterminant un transfert de l'eau cellulaire vers le liquide interstitiel, et peut être la cause du passage de ces œdèmes à l'état réfractaire. » (44)

Ainsi lorsque les salidiurétiques s'accompagnent d'une carence potassique induite ou préexistante, ils risquent d'avoir sur ces œdèmes un effet diamétralement opposé à l'effet escompté. Dans les cas où ils entraînent une déplétion potassique grave, ils peuvent entraîner l'apparition d'œdèmes chez un malade qui avait une répartition hydrosodée normale.

E. — REIN ET CARENCE POTASSIQUE

L'altération discrète des fonctions rénales, signalées lors de l'emploi des diurétiques thiaziques, semble le plus souvent sans relation avec la fuite potassique induite. Il s'agit d'altérations secondaires à la diminution de la filtration glomérulaire, et à l'hypovolhémie (diminution de la cléarance de l'urée).

Mais lorsqu'ils entraînent une carence potassique, les diurétiques peuvent être responsables d'une néphropathie kaliopénique dont l'étude est difficile. Antoine et Mériel conseillent de n'envisager que les déperditions extra-rénales, lorsque l'on étudie les conséquences rénales du manque de potassium.

Le rein perd en partie son pouvoir de concentration : il s'installe une polyurie, une nycturie, isosthénurie non réductible par l'A.D.H.

Ces malades sont incapables de corriger la moindre agression alcalosique, et présentent une alcalose avec acidurie paradoxale, dûe à une isoacidurie. L'albuminurie reste modeste, les fonctions glomérulaires sont conservées (45).

La sélectivité des désordres fonctionnels contraste avec l'importance et la diffusion des lésions histologiques

(zone de vacuolisation cytoplasmique, cotoyant d'autres zones où prédomine la nécrose).

La réversibilité des désordres fonctionnels, comme d'ailleurs des lésions histologiques semble longtemps parfaite (46).

Lorsque l'agent causal de cette néphropathie kaliopénique est un abus des thérapeutiques diurétiques, elle perd de son autonomie, et les troubles constatés n'ont pas la sélectivité que l'on rencontre dans la maladie des laxatifs : le diurétique n'en est pas moins responsable.

Chapitre V

PREVENTION ET TRAITEMENT DE LA CARENCE POTASSIQUE CHEZ LES MALADES SOUMIS AUX DIURETIQUES THIAZIQUES

A. — *Prévention de la carence potassique.*

1) Discussion des indications.

2) Eviter l'installation d'un hyperaldosteronisme secondaire.
   - — Signes de l'hyperaldostéronisme secondaire,
   - — Diagnostic de l'hyperaldostéronisme secondaire,
   - — Causes de l'hyperaldostéronisme secondaire.

3) Surveillance du traitement.

4) Apport potassique.

B. — *Traitement de la carence potassique installée.*

1) Apport potassique.

2) Durée de l'apport potassique.

3) Traitement du terrain.

A. — PREVENTION DE LA CARENCE POTASSIQUE

Il faut s'efforcer de la prévenir ou éviter de l'aggraver.

- — en étant très prudent dans les indications, chez les sujets soupçonnés d'avoir un stock potassique réduit ;
- — en évitant de provoquer la fuite facultative dûe à l'hyperaldostéronisme secondaire.

1° *Discussion des indications.*

Parmi les effets secondaires indésirables, imputables aux diurétiques thiaziques, le risque de carence potassique suffit pour faire discuter de l'opportunité de cette thérapeutique. Les contre-indications découlent du comportement des différents malades devant la fuite potassique (chapitre III).

On ne donnera pas des dérivés thiaziques chez les cardiaques porteurs d'œdèmes réfractaires (où ils sont d'ailleurs inefficaces), et chez les *cirrhotiques décompensés* (où ils sont inutiles). Ces malades présentant une déplétion potassique vraie.

Au sujet du traitement de la rétention hydrosodée des cirrhotiques, VESIN et CATTAN sont formels : « En dehors de l'association éventuelle des spirolactones aux corticoïdes, notre attitude est très claire et peut se résumer facilement : pas d'association... et en particulier pas de salidiurétiques » (47).

— *Les Cirrhotiques compensés, et les dénutris constituent une contre-indication relative,* car la fonte musculaire réduit leur capital potassique. Cependant, ces malades obéissent à la surcharge potassique et peuvent éventuellement recevoir des diurétiques thiaziques en sachant :

— qu'ils nécessitent une surveillance clinique régulière,

— que les signes de déplétion peuvent être précoces et brutaux,

— que l'administration associée de potassium doit être importante et prolongée.

— *Il en est de même pour les sujets chez lesquels on est en droit de soupçonner un déficit potassique momentané,* dont les causes sont nombreuses (vomissements, diarrhée importante, abus de laxatifs, infection urinaire rebelle, long traitement par les corticoïdes, régime sévère prolongé...).

2° *Eviter l'installation d'un hyperaldostérisme secondaire.*

a) *en connaissant les signes de ce syndrome métabolique.*

— inefficacité du traitement diurétique,
— applatissement de la courbe d'urine,
— prise de poids,
— augmentation des œdèmes,
—effondrement de la natrurie,
— contrastant avec l'apparition d'une kaliurie élevée.

b) *En sachant reconnaître un hyperaldostéronisme secondaire avant le traitement ou en cours de traitement.*

Pour éviter l'installation ou l'aggravation de ce désordre métabolique et de la kaliurie qu'il entraîne. MACH et VEYRAT adoptent la conduite suivante (48) :

- *avant le traitement* des œdèmes, dosage de la natrurie de base. Au-dessus de 20 mEq par 24 H, l'action du diurétique est nette. Mais s'il existe une natrurie effondrée, inférieure à 5 mEq, on peut prévoir l'échec du diurétique sulfamidé : il s'agit d'un œdème réfractaire que ce diurétique ne ferait qu'aggraver (hyperaldostéronisme secondaire).

  Il semble cependant permis de tenter une administration de diurétique thiazique, car la natrurie effondrée peut être dûe à une réabsorption sodée totale au niveau du tube proximal, et non à l'effet de l'aldostérone, au niveau du tube distal.

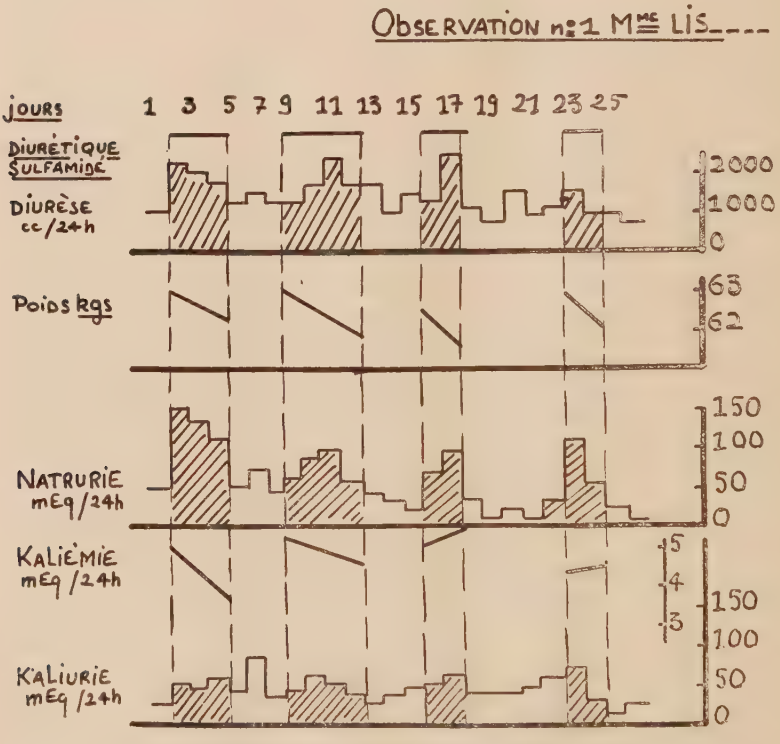
- *En cours de traitement,* surveillance de la réponse sodée : l'effondrement de la natrurie et l'augmentation de la kaliurie, constituant dans ces conditions, l'indication impérative de la suspension du traitement diurétique.

- *Dans l'inter-cure,* suivre les courbes d'urine

et du poids. Un phénomène du rebond net, commande d'espacer les cures diurétiques.

Ainsi, la surveillance de la natrurie est, en dehors du dosage de l'aldostéronurie, le meilleur moyen de dépister un hyperaldostéronisme secondaire.

c) *En connaissant les causes de l'installation de l'hyperaldostéronisme secondaire* chez un malade soumis aux salidiurétiques :



GRAPHIQUE D'UN TRAITEMENT SALIDIURETIQUE

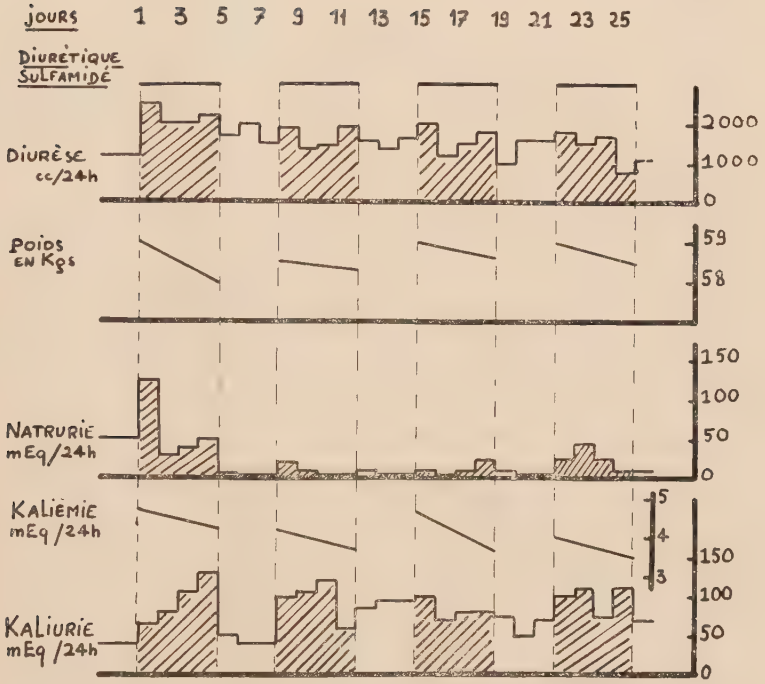
Il s'agit d'une malade qui a présenté une réponse correcte lors des quatre cures de diurétique.

— La natrurie s'élève nettement lors de chaque cure.

— L'augmentation de la Kaliurie est discrète, obligatoire, liée à l'action du produit lui-même.

— Il n'existe pas d'hyperaldostéronisme secondaire.

OBSERVATION Nº 16 : Mme BOU...



GRAPHIQUE D'UN TRAITEMENT SALIDIURETIQUE

Cette malade a présenté un hyperaldostéronisme secondaire dû à des cures trop repprochées et trop longues.

— Réponse médiocre lors de la première cure, où déjà la kaliurie va en augmentant.

— Par la suite, réponse dérisoire au diurétique, natrurie intercure effondrée, élimination potassique nettement augmentée durant toute l'expérimentation, avec baisse de la kaliémie (Rapport Na/K dans les urines inférieur à 0,3 dès le milieu du traitement).

— L'adjonction prolongée d'un régime désodé strict. Chez le sujet normal, cette restriction suffit à provoquer une diminution du volume intravasculaire en dehors de tout traitement diurétique (49).

— L'administration d'un autre diurétique, avec ou sans succès sur les œdèmes, les jours précédants l'administration du salidiurétique (50).

— La brutalité du traitement diurétique, qui entraîne une chute immédiate du volume intravasculaire. En cela, VEYRAT insiste sur l'avantage de la Chlorthalidone, dont l'effet diurétique s'étale sur 24 heures (51).

— Les cures diurétiques longues et répétées à court intervalle, surtout chez les sujets ne présentant pas d'œdème (H.T.A., obésité spongieuses cardiaques compensés).

— La poursuite du traitement salidiurétique malgré son échec. Il faut alors perdre le réflexe qui consiste à augmenter les doses : « Si deux administrations à doses correctes, n'élèvent pas de façon significative l'excrétion urinaire du sodium, il est inutile de poursuivre le traitement VEYRAT (52) ».

— Enfin lorsque l'hyperaldostéronisme est installé il est illusoire de vouloir rompre le cercle vicieux par la substitution d'un autre diurétique sulfamidé. Seuls les antagonistes périphériques de l'aldostérone sont capables de restaurer une élimination sodée correcte.

3° *Surveillance du traitement.*

Nous venons d'en dire l'essentiel en envisageant le diagnostic d'un hyperaldostéronisme. Il faut insister, sur la nécessité d'une surveillance attentive des malades susceptibles de présenter un déficit potassique, alors qu'on est en droit de se contenter d'une éducation du malade, chez ceux qui ont un stock potassique normal.

Il convient de rappeler qu'en cas de carence potassique *la clinique l'emporte,* non seulement sur le taux de la kaliémie, mais aussi sur les signes électrocardiographiques, qui ne semblent dépendre que du gradiant K^+ cellulaire/K^+ extracellulaire.

4° *Apport potassique.*

L'augmentation de l'apport aura pour but d'équilibrer le bilan potassique des malades qui ont une kaliurie anormale.

— *Conseiller un régime alimentaire riche en potassium.*

ROMANI remarque que les habitudes alimentaire du français moyen apportent des doses de 35 à 60 mEq par jour, alors que la dose optima est de 80 à 100 mEq par 24 heures, en dehors de toute augmentation des pertes rénales (53).

On signalera aux malades, les aliments riches en potassium, au premier rang desquels les fruits secs et le cacao.

Il faudra tenir compte de l'anorexie secondaire à un régime désodé sévère, qui risque de restreindre la ration potassique et remplacer le chlorure de sodium par des sels de régime qui contiennent de 20 à 30 % de potassium.

— *Adjoindre systématiquement au traitement diurétique un sel de potassium.*

« On préviendra la carence de potassium toutes les fois que l'on administrera un diurétique kaliurique » (54).

Cette prescription simultanée s'impose, même si elle a été proclamée inutile par des arguments publicitaires, pour des dérivés récents.

Les diurétiques sulfamidés augmentent la chlorurie ; il est logique d'administrer le potassium sous forme de chlorure de potassium. Ce sel entraîne assez souvent des gastralgies que l'on peut éviter en répartissant les prises au cours des principaux repas.

ROMANI recommande le Sirop de Gluconate de potassium qui a une excellente tolérance gastrique et un titrage en potassium élevé.

MACH et VEYRAT exigent un apport quotidien de 4 à 5 g de CIK; DEROT et LEGRAIN parlent même de 4 à 6 g ; (55) ceci en qualité d'apport supplémentaire, c'est-à-dire des doses de potassium supérieures très nettement à celle habituellement conseillées lors des traitements salidiu-

rétiques. On constate ainsi que les préparations associant au salidiurétique du potassium, sont insuffisantes, et incapables d'assurer une prévention correcte de la carence potassique.

Chez le sujet au stock potassique normal on peut limiter aux jours de traitement diurétique l'apport de potassium.

Chez les autres malades (c'est-à-dire la grande majorite) il faut encadrer la cure diurétique par un apport potassique accessoire, et même donner le ClK tous les jours si on compte pratiquer plusieurs cures ; ceci pour pallier à la lenteur de la recharge cellulaire et à la durée de la fuite potassique, surtout s'il existe un hyperaldostéronisme secondaire.

Le potassium par voie orale ne présente aucun inconvénient (en dehors de la Maladie d'Addison et des défaillances rénales avancées). Le rein possède une grande souplesse d'adaptation, et l'excès potassique est éliminé dans les 6 heures. D'ailleurs le potassium est un auxiliaire physiologique des diurétiques, lui-même diurétique en vertu de son pouvoir acidifiant (Fabre) (56).

C'est un potensialisateur des salidiurétiques.

B. — TRAITEMENT DE LA CARENCE POTASSIQUE INSTALLEE

En étudiant les indications des dérivés thiaziques, et en assurant au malade un apport potassique suffisant, on arrive facilement à prévenir la carence potassique. Mais une fois installée, cette dernière va requérir un traitement long et délicat.

1° *Apport potassique.*

Il faut bien tenir compte dans la conduite du traitement des 4 données suivantes : (57)

— Tout le potassium administré n'est pas retenu, et une grande partie fuit dans l'urine.

— La voie d'administration est fonction du malade et de la gravité de la carence.

— Une réhydratation doit toujours être associée à l'apport potassique.

— Le Sodium, utile à petite dose, se comporte comme un toxique général lors de posologie élevée.

— Un déficit bénin requiert la prise per os de 6 à 8 g par jour de ClK. LÉNÈGRE cite des chiffres de 10 g/jour (58), mais de telles doses sont souvent mal tolérées par l'estomac. Le régime alimentaire de ces malades comprendra des jus de fruits, des jus de carottes et des bouillons de légumes.

— La voie veineuse est réservée aux déficits graves, ou lorsque l'administration orale est impossible.

On peut apporter jusqu'à 150 à 200 mEq/24 H à condition de réserver une vitesse maxima de 10 mEq/H. On ne peut dépasser cette vitesse que si l'on dispose d'une surveillance électrocardiographique constante.

Le sel de potassium est dilué dans un mélange sérum salé à 9 pour 1 000 et eau bidistillée, à parties égales. Cependant pour éviter un apport sodique trop important il vaut mieux diluer le sel de potassium dans un sérum glucosé isotonique. Les solutés sodés utilisés seuls, sont certainement dangereux.

Pour faciliter l'entrée du potassium dans la cellule, on peut avoir recourt à l'association insuline-glucose-potassium :

— 500 cc glucose à 10 %
— 2 g de ClK
— 5 unités d'insuline ordinaire
— en 3 à 4 heures

2° *Durée de l'apport potassique.*

Un déficit potassique sévère est de 7 mEq par kg, soit 450 mEq et souvent plus.

La réparation est lente, et demande plusieurs jours, plusieurs semaines s'il existe la moindre souffrance cellulaire. La receptibilité cellulaire est en effet, nous

l'avons vu très variable, et fait toute la différence entre déficit et déplétion potassique.

Sans atteindre la chronicité désespérante que l'on rencontre dans la maladie des laxatifs, la carence potassique induite par les salidiurétiques peut durer plusieurs mois, exposant ces malades à des accidents répétés.

3° *Traitement du terrain.*

Le traitement de la carence potassique ne se limite pas à l'apport de cet ion. Il faut traiter le terrain sur lequel elle survient. On doit essayer de lutter contre les causes de souffrance cellulaire (deshydratation, anoxie, carence glucidique), si l'on veut que la cellule admette le potassium.

S'il existe un hyperaldostéronisme secondaire sévère l'administration d'antagonistes périphériques de l'aldostérone arrêtera la fuite potassique : ceci implique une surveillance clinique et biologique attentive.

Ainsi certaines carences, même sévères, mais relevant d'un déficit potassique (c'est-à-dire d'un bilan potassique négatif) sont rapidement améliorés par le seul apport potassique, qu'il faut cependant poursuivre durant plusieurs semaines à doses décroissantes.

Il en est différement des malades qui pour des raisons variables présentent une déplétion vraie. Chez eux le potassium, même apporté à forte dose, pénètre mal dans la cellule, et la carence potassique s'améliore peu et très lentement.

CONCLUSION

Les observations cliniques et biologiques réalisées dans le service de Monsieur le Professeur DARDENNE, au cours d'une étude approfondie et rigoureuse portant sur 16 malades traités par les diurétiques sulfamidés ont ainsi attiré notre attention sur l'importance des déréglements que ces diurétiques sont aptes à provoquer dans le métabolisme du potassium.

Nos constatations dans ce domaine ont rejoint celles de Romani, Mach et Veyrat, qui ont réalisé une étude d'ensemble sur les effets secondaires indésirables des salidiurétiques.

On sait qu'à l'état normal l'apport de potassium par l'alimentation, est nettement supérieur aux pertes rénales obligatoires. En augmentant nettement la kaliurie, le diurétique sulfamidé risque de rendre déficitaire la Balance du potassium.

D'importantes sanctions en découlent dans la thérapeutique pratique : l'augmentation de la fuite potassique implique certaines précautions lors du traitement et suffit à contre-indiquer ces produits chez certains malades.

Il n'est pas de diurétique sulfamidé qui ne puisse provoquer une fuite potassique. Les progrès réalisés dans ce sens par l'apparition des dérivés récents sont insignifiants. La gravité particulière dépend du terrain et de la conduite du traitement diurétique :

— Si, chez le sujet à capital potassique satisfaisant, la fuite induite par le salidiurétique est peu dangereuse,

— chez les dénutris, les porteurs d'œdèmes réfractaires, les anorexiques et surtout les cirrhotiques, il y a toujours risque de déplétion potassique.

On ne saurait trop attirer l'attention sur la grande prudence avec laquelle ces produits doivent être prescrits, car ils peuvent acquérir une nocivité bien plus grave que ne le laisse penser la lecture des papillons publicitaires se rapportant à certains d'entre eux.

Vu : *Le Président de Thèse :*
DARDENNE

Vu : *Le Doyen*
LAZORTHES

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 19 Juin 1963

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. — PETROVER M.
Le Métabolisme du potassium et ses troubles. *France Médicale*, nov. 1961.

2. — MOENS R., BUSSET R. et COLLET R.
Le potassium échangeable chez le sujet normal et dans certains états pathologiques. *Médecine et Hygiène*, 11 avril 1962.

3. — LAGRUE
Encyclopédie Médico Chirurgicale. *Physiol. Rénale* 18004, p. 6

4. — MERIEL Pierre
Traitement de l'hyperkaliémie par les résines échangeuses de cations. Thèse Toulouse 1962, p. 20 à 23.

5 - 20. — DAVIDSON, LEWINSKY, BERLINER
Maintenance of K excretion, despite reduction of glomerular filtration diuring sodium diuresis. *J. Clin. Invest.* 37-548, 1958.

6 - 7 - 10. — NAGEANT DE DEUXCHAISNES C., BUSSER R., et COLLET R.
Etude de l'Equilibration entre le radiopotassium (K42) et le potassium corporel (K39), chez les cardiaques et les cirrhotiques. *Revue franç. d'Etude cliniq. et Biologique*, p. 134-148, n$_5$ 2, 1962.

9. — NAGEANT DE DEUXCHAISNES C.
Etudes des états de déplétion potassique par le K42. Viertes internationales Symposiun in Bad gastern, Osterreich 1960.

12. — TRICOT R. et MAURAT J.-P.
Les diurétiques. *Collect. Précis du Praticien*, Baillière Edit., p. 80.

13. — SHERLOCK S. and AL
Chlorothiazide in liver disease. *An. New-York.* Acd. Sc 71,, p. 430, 1958.

14. — BARTORELLI G., GARGANO N.
Etude comparative de l'action de l'hydrochlothiazide et de la chlorothiazide. Schweiz, *Med. Wschr.* 88, p. 331, 1959.

15. — VEYRAT R., ARNOLD, MULLER A. F.
Etude métabolique et clinique de nouveaux diurétiques non mercuriels. *Bull. Acd. Suisse, Sc. Med.*

16. — DARDENNE P., DOUSTE-BLAZY L., CONTE J., SALVADOR M., VALAT H.
Etude clinique d'une préparation associant un salidiurétique à la Pyridoxine. *Médecine Praticienne*, n° 228, déc. 1962.

17 - -9. — PITTS R. F.
Some reflections on mechanisme of action of diuretics. *Amer Journ. Méd.*, 24, 1958.

18. 36. — MACH R. S. et VEYRAT R.
Emplois et abus des nouveaux diurétiques. *Praxis*, 23 mars 196.1

21. — VEYRAT R.
Nouveaux diurétiques actifs par voie orale. *Journal d'Urologie*, mars 1960.

22. — ROMANI J., et ALBEAUX-FERNET M.
Les œdèmes, p. 161 (Masson).

23. — FRIEDBERG V.
L'emploi des diurétiques en obstrétique. *Médecine et Hygiène* n° 536, 1960.

24 - 28 - 29 - 33. — ROMANI J.
La Maladie des diurétiques. *Cahiers du Collège de Médecine* n° 12, 1961.
Influence des Substances Salidiurétiques sur l'excrétion urinaire de l'aldostérone. *An. d'Endocrinologie* n° 22, 1961.

25 - 58. — LENEGRE J. et HIMBERT J.
Traitement par la Chlorothiazide de 408 cas d'insuffisance cardiaque. *Bul. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 21, 1960.

26. — MACH R. S.
Colloque sur la spironolactone, p. 131, 1962 (Baillère et Fils Ed.)

27. — VESIN P. et CATTAN R.
Le traitement des œdèmes cirrhotiques. *Vie Médicale*, déc. 1962, p. 1767.

30. — MERIEL P.
L'Hypertension Artérielle avec Kaliopénie. *Act. Cardio, et Ang.* intern., p. 7, n° 1, 1963.

32. — SLAMA R., GUEDON J., FOUCAULT J. P.
Hypotension orthostatique et déplétion potassique chronique. *Cœur et Méd. Int.* n° 1, 1963, p. 105.

34 - 45. — MERIEL P.
Les Néphropathies dysmétaboliques. *Manuel de Néphrologie.* Tome 6, p. 15, *Mon. Méd. et Sc.*

35. — CHEVALLIER H.
Electrocardiogramme des troubles métaboliques. *Arch. des Mal. du Cœur* n° 51, 1958.

37 - 43 - 57. — Les déplétions potassiques. *L'Œuvre Méd.*, sept. 1962, p. 73-75.

38. — FABRE Jean.
Les œdèmes. Masson Ed., p. 264.

39. — DARNIS F.
L'insuffisance hépatique des Cirrhose. *Vie Méd.*, déc. 1962, p. 1737.

40 - 49. — VEYRAT R.
Les effets secondaires indésirables des nouveaux diurétiques dérivés des sulfamidés. *Médecine et Hygiène*, 15 août 1960.

41. — MISRA S. et TEODIA S. P.
Hepatic coma precipitaded by chlorothiazide in hepatic cirrhosis with ascites. *Lancet* I, p. 464-467, 1960.

42. — VERNET A., DUCKERT A., MULLER A. F.
Hypokaliémie et œdèmes par déperdition intestinale de potassium. *Helvetia Medica Acta* n° 23-409, 1956.

44 - 53. — ROMANI J., ALBEAUX-FERNET M.
Les œdèmes, p. 159. Masson, Edit.

46. — ANTOINE B., PATTE D., BARCELO R.
Conséquences Rénales du manque de potassium. *Actualités néphrologiques de l'Hôp. Necker* 1962, p. 67-100.

47. — VESIN P., CATTAN R.
Colloque sur la spironolactone, 1962 (Baillères et Fils cd), p. 10.

48. — VEYRAT R.
La conduite d'un traitement diurétique. *Médecine et Hygiène*, 30 juillet 1960.

50. — VEYRAT R., MULLER A. F.
Etudes des conditions de non réponses aux diurétiques. *Helvet. Medica Acta* n° 26, 1959.

51. — VEYRAT R.
Posologie des nouveaux diurétiques. Compte rendu du 6e Cong. de Médecine Interne.
52. — VEYRAT R.
Pathogénèse et Thérapie des œdèmes. 6e Congrès de Médecine Interne.
54. — FABRE J.
Les œdèmes, p. 265. Masson, éd.
55. — DEROT M. LEGRAIN M.
Quelques problèmes soulevés par l'emploi d'un nouveau diurétique non mercuriel. *Journal d'Urologie* n° 3, 1960.
Les œdèmes, p. 255. Masson éd.
56. — FABRE J.
54. — Les œdèmes, p. 265. Masson éd.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I

RAPPEL SUR LE METABOLISME DU POTASSIUM

— Cycle.
— Répartition dans l'organisme.
— Elimination rénale.
— Etude du stock potassique : le Potassium échangeable, Ke.

CHAPITRE II

ETUDE DE L'ELIMINATION DU POTASSIUM PAR LES DIURETIQUES THIAZIQUES

— Rappel historique sur les diurétiques majeurs.
— Expérimentation animale.
— Critique des résultats obtenus chez l'homme.
— Description de la fuite potassique.
— Physiologie de la fuite potassique.
    — Kaliurie inévitable.
    — Kaliurie inconstante.

CHAPITRE III

COMPORTEMENT DES DIFFERENTS MALADES DEVANT LA FUITE POTASSIQUE INDUITE PAR LES SALIDIURETIQUES

— Malades en insuffisance cardiaque.
    — insuffisances congestives récentes.
    — insuffisances cardiaques chroniques.
— Cirrhotiques.
    — compensés,
    — decompensés.

— Obésités spongieuses, syndromes prémenstruels, cardiaques compensés.
— Hypertendus.

Chapitre IV

TRADUCTION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA CARENCE POTASSIQUE

— Conséquences cliniques :
  — un syndrome neuromusculaire,
    digestif,
    cardiovasculaire.
— Signes électrocardiographiques.
— Conséquences biologique :
  — Variations de la kaliémie,
    du stock potassique
  — Alcalose,
— Ammoniémie.
— Carence Potassique et Œdèmes.
— Carence Potassique et Rein.

Chapitre V

PREVENTION ET TRAITEMENT DE LA CARENCE POTASSIQUE CHEZ LES MALADES SOUMIS AUX DIURETIQUES THIAZIQUES

— discussion des indications,
— prévention de l'hyperaldostéronisme secondaire :
  — signes,
  — diagnostic,
  — traitement.
— surveillance du traitement,
— apport potassique.

— Traitement de la carence potassique installée.
— apport potassique.
— durée de l'apport,
— traitement du terrain.

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE